ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 5

LA SULFADIMÉTHYL PYRIMIDINE (Sulfaméthazine) EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

THÈSE DE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

soutenue publiquement en Février 1950

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Louis Van LANGENHOVE

Né le 4 Février 1926 à Paris (Seine)

JURY

Président : M. GADRAT, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur de Pathologie Médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. GODFRAIN, Professeur de Chimie et Pharmacie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

MARMANDE

G. TRAUET, IMPRIMEUR, 170, RUE DE LA LIBÉRATION

1950

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 5

LA SULFADIMÉTHYL PYRIMIDINE (Sulfaméthazine) EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

THÈSE DE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

soutenue publiquement en Février 1950

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Louis Van LANGENHOVE

Né le 4 Février 1926 à Paris (Seine)

JURY

Président : M. GADRAT, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur de Pathologie Médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. GODFRAIN, Professeur de Chimie et Pharmacie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

MARMANDE

G. TRAUET, IMPRIMEUR, 170, RUE DE LA LIBÉRATION

1950

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

Personnel Enseignant

Directeurs honoraires	MM.	MARTIN.
		CUILLÉ.
Professeur honoraire		LECLAINCHE.
Directeur		PONS.

Professeurs

Médecine	DARRASPEN.
Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

Agrégés

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

Chefs de Travaux

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

Assistant

Physiologie	LABOUCHE.

Cours Complémentaires

Pisciculture et maladies des poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 Mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

ET DE MON FRÈRE

A MON PÈRE.

Qu'il trouve ici le faible témoignage de ma profonde gratitude pour tous les sacrifices qu'il s'est imposés.

A MA FEMME

Qui fut pour moi la plus précieuse des collaboratrices.

A MES BEAUX PARENTS

A TOUS LES MIENS

A M. LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur à la Faculté de Médecine
de Toulouse

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la Présidence du Jury
de notre thèse.

Hommages respectueux.

A MES JUGES

A M LE PROFESSEUR DARRASPEN

Professeur de Pathologie Médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a toujours réservé le meilleur accueil et nous a aidé de ses conseils.

Hommages respectueux

A M. LE PROFESSEUR J.-C. GODFRAIN

Professeur de Chimie et Pharmacie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui durant quatre années nous à sans cesse conseillé et qui nous a permis par l'aimable accueil qu'il nous réserva dans son laboratoire de mener à bien ce modeste travail.

Qu'il trouve ici le faible témoignage de notre profonde reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES DE L'ECOLE DE TOULOUSE

INTRODUCTION

Il est indéniable qu'en ces dernières années, la grande famille des sulfamidés a pris une place prépondérante dans la thérapeutique vétérinaire.

En très peu de temps le praticien s'est trouvé en possession de toute une gamme de composés nouveaux dont chacun tendait à réaliser sur celui qui l'avait précédé un progrès incontestable.

Grâce au labeur acharné des chercheurs nous voyons à nouveau ce groupe, déjà très important, s'enrichir de nouveaux dérivés : les sulfapyrimidines.

Qui comprennent dans l'ordre la sulfadiazine et ses deux dérivés méthylés, la sulfamérazine et la sulfaméthazine.

Ces trois nouveaux corps auraient pour des parts diverses l'un ou plusieurs des avantages suivants :

— Une action plus efficace sur les germes sulfamidosensibles.

— Une action sur des germes considérés jusqu'à ce jour comme sulfamidorésistants.

Mais aussi et surtout de donner des concentrations sanguines plus élevées et plus durables.

Ces avantages seraient realisés au maximum, ainsi que le montrent les travaux américains, par la sulfaméthazine, tout au moins en ce qui concerne la médecine vétérinaire. Le but de notre thèse sera donc de montrer le rôle que pourrait tenir la sulfaméthazine dans l'arsenal du vétérinaire français.

La sulfaméthazine introduite en France en 1945 fut rapidement abandonnée par suite des incidents et accidents qu'elle provoquait chez l'homme (36), reprise par la suite en Amérique elle a démontré sa très grande valeur en médecine vétérinaire et c'est journellement que le praticien l'utilise.

Dans la première partie de notre travail il nous a paru indispensable de rappeler quelques notions fondamentales relatives à l'historique des sulfamidés, à leur mode d'action et aux conditions générales d'application de la sulfamidothérapie.

Dans une seconde partie nous avons envisagé la préparation des sulfapyrimidines, puis abandonnant la sulfadiazine et la sulfamérazine nous nous sommes attachés uniquement à l'étude de la sulfaméthazine, de ses propriétés physiques, chimiques et thérapeutiques.

La rareté de ce produit en France ne nous ayant pas permis de faire toutes les observations que nous désirions pratiquer, dans une troisième partie nous exposerons les résultats que nous avons obtenu tant au point de vue sulfamidémie qu'au point de

vue clinique, en y adjoignant les observations beaucoup plus abondantes des auteurs américains.

Enfin nous résumerons dans une conclusion les avantages que nous offre la sulfaméthazine et qui sont tels qu'un jour prochain nous pensons qu'elle sera appelée à aider efficacement le praticien dans sa lutte incessante contre la maladie.

LES SULFAMIDES

DÉFINITIONS

Avant d'aborder l'étude d'une thérapeutique sulfamidée nous donnerons ici une brève définition des sulfamides.

On englobe sous le nom de sulfamides ou mieux sulfonamides toute une série de corps utilisés pour leur remarquable polyvalence anti-infectieuse.

D'un point de vue strictement chimique : partant d'un acide sulfoné R-SO2-OH on substitue au groupement oxhydrile un reste d'amoniaque (NH2) le corps ainsi obtenu est un composé sulfamidé R-SO2-NH2.

Notons en passant que le terme de sulfonamide conviendrait mieux que celui de sulfamide.

Un composé sulfamidé serait donc un composé organique dont la molécule renfermerait, soit intact, soit substitué le groupement caractéristique SO2-NH2.

En realité, si la plupart des composés les plus actifs possèdent bien dans leur molécule un radical sulfonamide SO2-NH2 soit intact (tels que les corps connus sous le nom de: Prontosil, Sulfanilamide Pulmorex, Silenan, Proniton) soit substitué (Dagénan, Thiazomide, Fontamide) d'autres dont l'action anti-infectieuse est indéniable ne le contiennent plus. Remplacé tantôt par une fonction sulfone (Rodilone, Tibatin, Sulfacide, Diasone) tantôt par un radical sulfoxyle (corps 19, 62, 98 de Girard, voire sulfure ou disulfure, le groupement SO2 NH2 n'apparaît pas indispensable à l'activité thérapeutique (1).

Par contre ne sont actifs « in vivo » que les corps possédant une fonction àmine libre directement rattachée au noyau benzénique et située en para par rapport à l'atome de soufre (2) exception faite pour la mésudine.

Les composés amino-substitués inactifs « in vitro » ne doivent leur activité « in vivo » qu'à leur transformation au sein de l'organisme en corps directement actifs (3).

On appelle donc sulfamide, toute substance qui, directement ou après scission moléculaire, est susceptible de libérer dans l'organisme un composé organo-soufré, caractérisé par la présence d'une fonction amine libre située en para par rapport à l'atome de soufre et dont la formule se rapproche de la p. amino-phénylsulfamide. (Pierre et Godfrain (1).)

Sulfapyrimidines

Les sulfapyrimidines qui nous intéressent plus particulièrement ici sont obtenues par substitution d'un noyau pyrimidique à un des deux atomes d'hydrogène du groupement SO_2-NH_2, Ce sont donc des dérivés du p. amino-phényl-sulfamide (1162F).

Cette substitution fut envisagée à la suite de l'immense succès du Dagenan qui possède un cycle pyrimidique à un seul atome d'azote, par adjonction d'un second atome d'azote on créa le cycle pyrimidique ou diazine (4) (5).

Nous nous trouvons donc en présence d'un cycle à six atomes de carbone dont deux sont remplacés par deux atomes d'azote : c'est le p. amino-benzyl-sulfamido pyrimidine ou sulfadiazine. De ce corps deux dérivés méthylés sont nés :

Un dérivé mono méthylé ; la sulfamérazine (Roblin).

Un dérivé diméthylé : la sulfaméthazine ou sulfamézathine (Martin et Rose)

HISTORIQUE

Si la thérapeutique sulfamidée vit le jour en 1935 avec les premières publications de Domagk (6) à propos de l'étude clinique du Prontosil ou Rubiazol, colorant diazoïque dérivé de la chrysoïdine, dans les infections à streptocoques hémolytiques, ce n'est qu'à partir de 1936 que l'ère réelle des sulfamidés s'ouvrit avec les travaux des chimistes de l'Institut Pasteur (3) (J. et Madame Tréfouel, Nitti et Bovet) qui démontrèrent que l'action thérapeutique du Rubiazol était due à sa scission en deux fragments, le trimiano benzène et le para aminophénylsulfamide qui devint le 1162F (7). Ayant expérimenté avec ce dernier composé et reconnu sa remarquable activité antimicrobienne, l'école de Fourneau se plaçait alors au premier rang des créateurs de la sulfamido-thérapie.

Si l'importance de cette découverte fondamentale est soulignée à juste titre par tous les auteurs qui traitent de cette therapeutique, la plupart omettent de signaler que ce sont les travaux de Sisley et Porcher d'abord (8), Sisley, Porcher et Panisset ensuite (9) qui ont fait connaître les premiers le dédoublement des azoïques au sein de l'organisme animal dès 1911 et l'origine de ce dédoublement. (Cités par Cambar (10), Pierre et Godfrain (1). Expérimentant sur l'Orangé I, le Ponceau cristallisé et la Chrysoïdine, Porcher et ses collaborateurs (8-9) avaient démontré en effet que la grosse molécule colorante se scindait sous l'action des microbes du tube digestif par fixation d'hydrogène sur la double liaison du groupement N=N. Dans le cas particulier de la chry-

soïdine, par exemple, apparaissait du triaminobenzène et de l'aniline ce qui permettrait de supposer par analogie que le dédoublement de la sulfamido chrysoïdine donnerait naissance à du triamino benzène et à de la para amino-phényl sulfamide.

Ce qui mettait en évidence qu'il n'y avait pas lieu de s'embarrasser d'une molécule lourde et partiellement inactive. Mieux valait n'utiliser que le seul support des qualités chimiothérapiques recherchées : la sulfanilamide (10).

Depuis les intéressants succès thérapeutiques du para aminophényl sulfamide ou 1162F, les savants de tous les pays ont persévéré afin d'accroître l'action thérapeutique tout en diminuant la toxicité de ce corps.

Deux possibilités furent envisagées :

1) Substituer la fonction amine NH2 du sulfanilamide tout en laissant le groupe sulfamide SO2 NH2 libre. On obtint en effet une moindre toxicité, mais aussi une moindre activité, le plus connu de ces corps étant la septazine.

2) Substituer le groupement sulfamide SO2-NH2 tandis que la fonction amine NH2 restait libre ; ce fut la solulion la plus féconde (Dagenan ou 693. Substitution par un cycle pyridiniqne. Ewins et Phillips. Thlazomide ou 2090. Substitution par un cycle Thiazol. Hartmann et Fosburder 1939). Ces deux corps furent de véritables succès.

Les recherches n'en continuèrent pas moins et l'on s'efforça de synthétiser de nouvelles substances pouvant présenter les avantages suivants :

a) Pouvoir antibactérien plus élevé

b) Polyvalence antibactérienne.

c) Une plus faible toxicité.

Ainsi naquit en 1940 découverte par Roblin et Coll, la sulfadiazine qui malheureusement se révéla peu soluble et assez nocive pour les reins par suite de la formation de précipités dans l'urine. Cependant etant donné sa grande activité, on s'attacha à trouver des corps sulfamidés similaires, combinant une activité antibacterienne aussi puissante avec une toxicité moindre. A la suite de ces travaux deux dérivés de la sulfadiazine virent le jour, la sulfamérazine dérivé monométhylé (Roblin. Williams, Winneck, English 1940) (4)

Enfin la sulfaméthazine ou sulfamézathine dérivé diméthylé (Martin et Rose 1941).

MODE D'ACTION DES SULFAMIDES

Parallèlement à ces recherches on expérimentait les sulfamides déjà existant pour en connaître le mode d'action.

Nous avons jugé utile de donner ici un bref aperçu de ces travaux.

Diverses théories furent émises pour expliquer leur action. Ces théories sont au nombre de trois :

a) Celle d'une action véritablement bactéricide.

b) Celle d'une stimulation des processus de défense de l'organisme.

c) Celle d'un effet simplement bactériostatique,

L'hypothèse d'une action bactéricide fut soutenue par Mayer (11) et Shaffer (12), elle est à l'heure actuelle abandonnée.

La deuxième théorie qui voulait que les sulfamides aient une action stimulante sur les processus de défense de l'organisme a trouvé des défenseurs en Jeanneney et Castanet (13) ainsi qu'en Levaditi (14). Cette théorie est aujourd'hui dépassée.

C'est à Colebrook, Buttle et O. Méara (15) que l'on doit la découverte de l'action bactériostatique de la sulfanilamide sur le streptocoque hémolytique, Par la suite divers auteurs la retrouvèrent sur des germes différents. Long et Bliss (16), Netter (17), Cohn (18), Menefer et Poston (19).

Cette action bactériostatique a été considérée par J. et Madame Tréfouel, Nitti et Bovet (3) comme seule responsable de l'action anti-infectieuse des sufamides.

De très nombreux travaux effectués au cours de ces dernières années, parmi lesquels nous devons citer ceux de Woods (20), de Fleming (21), et de Hildes, ont donné naissance à la conception actuelle dont voici les principaux points :

1) Aux doses therapeutiques aucune action microbicide, seulement un effet bactériostatique.

2) L'action bactériostatique est sans effet sans le concours des défenses de l'organisme.

3) L'action bactériostatique des sulfamides est la conséquence d'une perturbation des processus diastasiques microbiens. Woods (20),

Le succès d'une thérapeutique sulfamidée dépendra donc de la précocité et de l'énergie de la médication, il faudra, suivant l'expression des cliniciens, « frapper vite et fort », car si l'organisme est déjà largement envahi, ou s'il se défend mal, si la posologie est par trop timide, l'échec est certain, la bactériostase ne suffira pas à préserver l'organisme de l'infection. Par surcroît les germes risqueront d'acquérir une sulfamido résistance (22), Les plus récents travaux des auteurs anglais et américains ont montré que pour éviter ces écueils il était absolument nécessaire d'obtenir une sulfamidémie minima de 5 milligrammes pour 100 cc de sang (23).

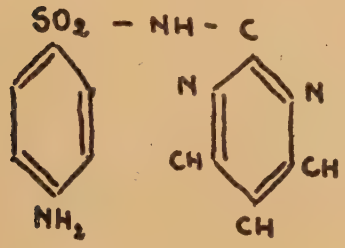
Dans ces conditions les sulfapyrimidines ont tout particulièrement attiré l'attention car elles permettaient par administration d'une dose unique et quotidienne relativement peu importante d'obtenir des concentrations sanguines efficaces et de longue durée. La sulfaméthazine se révèle être le sulfamide donnant les meilleurs résultats en médecine vétérinaire (23 et 24).

LES SULFAPYRIMIDINES

Nous avons vu plus haut que le cycle pyrimidique se caractérisait par la présence d'un nouvel atome d'azote dans le cycle pyridinique.

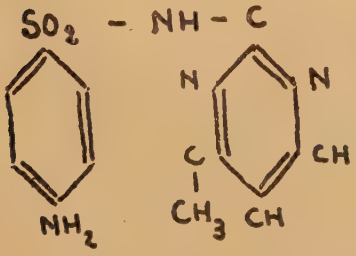
Cycle pyrimidique ou diazine

Le premier de ces corps, la sulfadiazine, découvert en 1940 par Roblin et ses collaborateurs (5) fut obtenu par substitution d'un noyau pyrimidique à un des deux atomes d'hydrogène dans le groupement SO2-NH2 du para aminobenzène sulfamide (1162F).



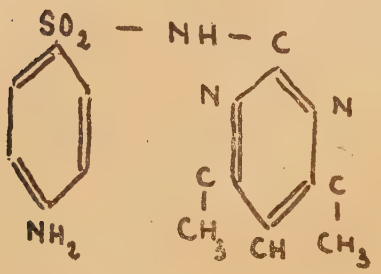
Sulfadiazine

Un premier dérive méthylé en 4 fut créé par Roblin dont la formule est la suivante :



Sulfamérazine

Le second dérivé diméthylé 4-6 fut découvert par Martin et Rose.



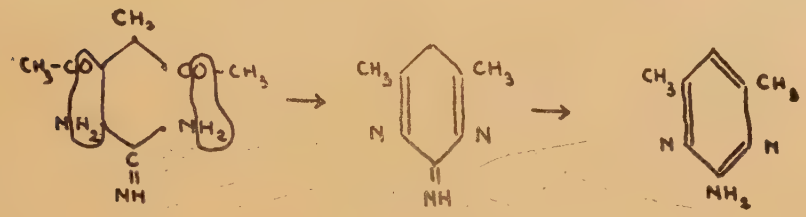
Sulfaméthazine
ou Sulfamézathine

LA SULFAMETHAZINE

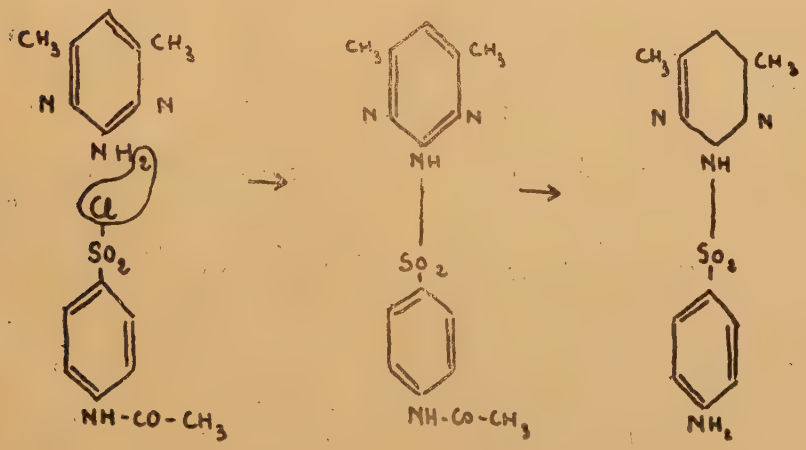
1. - PRÉPARATION (25)

La sulfaméthazine ou para-amino-phényl-sulfamido-diméthyl-pyrimidine est obtenue en plusieurs temps (26) (27).

1) Condensation de la guanidine avec l'acétylacétone qui donne la 2 amino 4-6 diméthyl-pyrimidine :



2) Réaction de cette amine avec le chlorure de P. acétyl-amino-benzène sulfonyl qu'il suffit de désacétyler pour obtenir la sulfaméthazine.



2. - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Propriétés physiques et chimiques de la Sulfaméthazine (28) (29)

La sulfaméthazine se présente sous la forme de fines aiguilles légèrement jaunes dont le point de fusion se situe entre 181° et 199° C.

Peu soluble dans l'eau, davantage dans l'alcool. Cependant la sulfaméthazine et son dérivé acétylé sont plus solubles dans l'eau que les autres sulfamides et leurs dérivés. Voici d'ailleurs quelques chiffres donnés par le Memorandum du Medical Research Council (30) (31).

Dans l'eau à 37° C — en milligrammes/100 cc.

Sulfapyridine — 52.
Sulfathiazole — 96.
Sulfadiazine — 15.
Sulfaméthazine — 190.

Pour les dérivés acétylés :

Sulfapyridine — 24.
Sulfathiazole — 6.
Sulfadiazine — 30.
Sulfaméthazine — 115.

Si cette solubilité se maintient dans les solutions acides (pH5,4-5,5) la sulfaméthazine perd cet avantage dans les solutions alcalines (pH 7,5) ou les autres sulfamides sont sensiblement plus solubles.

Essais

Le noyau p. amino-phényl-sulfamide se caractérise par la réaction suivante ; quelques parcelles sont dissoutes dans un peu d'acide sulfurique additionné de diméthyl-amino-benzaldéhyde. Il se fait une coloration jaune puis une cristallisation en petites aiguilles fluorescentes en lumière de Wood.

L'identité du produit est confirmée par le dosage du soufre, On s'assure de l'absence d'arsenic et de métaux lourds suivant les méthodes du Codex.

3. - PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES

" In Vitro "

Les travaux sur l'activité « in vitro » de la sulfaméthazine étant très peu nombreux, nous n'avons pu trouver que quelques données cependant fort intéressantes.

D'après Francis (32) la sulfaméthazine serait active « in vitro » contre le streptocoque agalactiae et la Pasteurella septica, moins cependant que la sulfamérazine et la sulfadiazine pour ce dernier microbe.

Au cours de nouvelles recherches sur le streptocoque, Francis (33) établit une comparaison entre divers sulfamides ; d'après lui, la sulfaméthazine et la sulfamérazine seraient une fois et demi plus puissantes que la sulfapyridine, précédées cependant par la sulfadiazine et surtout par le sulfathiazole.

Schmidt et ses collaborateurs (34) expérimentait sur cinq germes le pneumocoque, le streptocoque hémolytique, le bacille de Friedlander, le staphylocoque et Shigella trouvèrent une valeur relativement égale pour la sulfadiazine, la sulfamérazine et la sulfaméthazine, avec un léger avantage à la sulfadiazine. Le fait remarquable est la sensibilité du bacille de Friedlander considéré jusqu'à ce jour comme sulfamido résistant.

Schweinburg et Yetwin (35) travaillant sur les germes vivant dans l'intestin reconnurent à la sulfaméthazine une activité trois fois supérieure à celle des deux autres corps.

" In Vivo "

Lorsque les expérimentateurs après les succès obtenus par la sulfadiazine et son dérivé mono-méthylé la sulfamérazine, entreprirent l'application clinique de la sulfaméthazine en médecine humaine, ils découvrirent à ce corps, malgré son pouvoir antibactérien plus puissant, trois inconvénients majeurs :

Pour des doses identiques il donnait chez des sujets différents des taux de sulfamidémie très variables (Macartney et ses collaborateurs (36).

Son excrétion urinaire était plus rapide que pour la sulfamérazine (Welch et Coll (37).

Son acétylation excessive dans l'urine pouvait aboutir à une cristallisation au niveau des reins et de l'appareil urinaire (Mc Dermott (38). Quoique sur ce point tous les auteurs ne soient pas d'accord et qu'en fait très peu d'observations cliniques rendent compte de ces accidents.

Aussi malgré les résultats obtenus « in vivo » dans les laboratoires sur les pneumocoques (Longhlin et Coll (39), les streptoco-

ques et les pasteurella (Francis (32), à nouveau sur tes pneumocoques ainsi que sur le streptocoque hémolytique, le bacille de Friedlander, le staphylocoque (Schmidt, Sesler, Hugues (34) sur dix germes pathogènes intestinaux et enfin sur les pneumocoques, les streptocoques et les colibacilles (Schweinburg et Yetwin (35). La sulfamethazine resta dans l'ombre pendant plusieurs années, alors que la sulfamérazine prenait un essor sans cesse grandissant.

Et ce n'est qu'en 1945 que Thorp (40) attira à nouveau l'attention sur ce corps et sur ses usages possibles en médecine vétérinaire. Puis, en Décembre 1946, Welsh et ses collaborateurs (23), dans leur rapport au 50e Congrès de l'Association Sanitaire du Bétail aux U. S. A., mirent en évidence ses remarquables propriétés qui le plaçaient au premier rang des sulfamides utilisables dans la thérapeutique des animaux domestiques.

Ces derniers auteurs dans un ouvrage intitulé « Le devenir d'un 1/2 grain (0 gr. 0325) par livre (0,450 kg) de poids vif, de sept sulfamides dans sept espèces animales » (41), montraient la supériorité manifeste de la sulfamétazine sur les autres sulfamides et le maintien prolongé de sa concentration à un taux efficace dans le sang. Résultat confirmé par les travaux des divers auteurs (24).

Avant d'aborder le détail de ces expériences, nous avons jugé utile de faire un bref rappel sur la sulfamidémie et son importance.

Dans la pratique courante de la sulfamido-thérapie, la sulfamidémie présente les avantages suivants :

Elle permet d'augmenter ou de diminuer la posologie suivant l'absorption ou l'élimination tout en restant entre les limites d'un taux sanguin minimum efficace et d'un taux sanguin maximum dangereux.

De suivre pas à pas l'action du médicament et de ne pas poursuivre inutilement un traitement inefficace.

D'éviter des accidents dus à des différences d'absorption et d'élimination qui, parce qu'individuelles et dues au « terrain » sont imprévisibles et qu'il ne sera plus possible alors de considérer comme des échecs de la sulfamidothérapie.

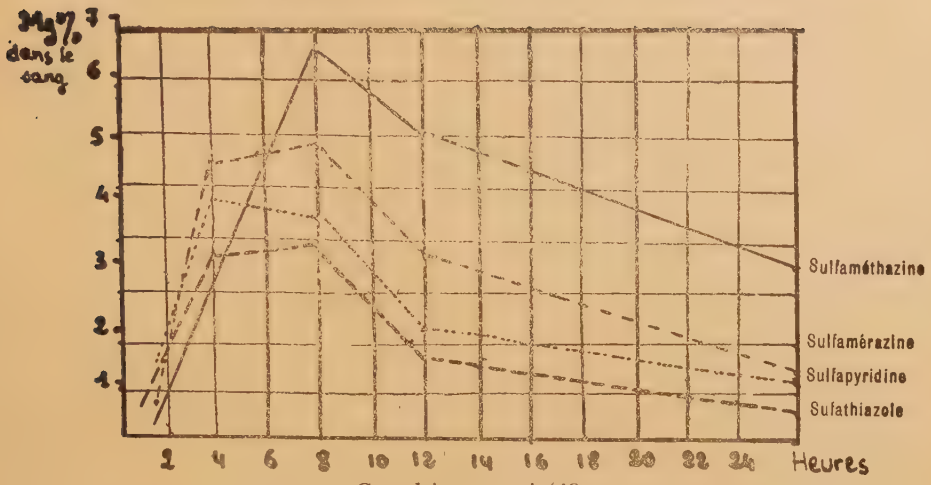
En un mot utiliser les sulfamidés scientifiquement et en toute connaissance de cause et non plus empiriquement (42).

Dans le cas présent elle a permis partant d'une dose unique et identique des sept sulfamides de mettre en évidence l'absorption et l'élimination de chacun dans sept espèces différentes, mettant ainsi en lumière la haute valeur de la sulfaméthazine.

Voici les graphiques qui expriment les résultats obtenus dans ces expériences.

Pour une dose unique de 71 milligrammes, 5 par kilogr. « per os » chez les diverses espèces on obtint les résultats suivants ; (Nous ne citerons ici que les sulfamides les plus couramment utilisés en clinique),

Chez le Cheval

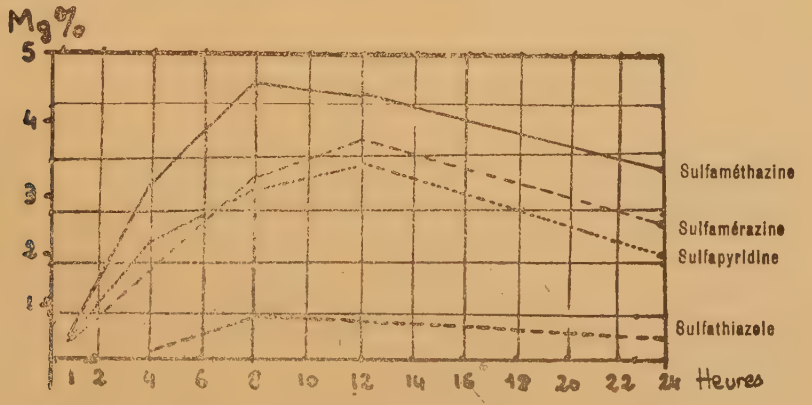


Graphique n° 1 (43)

Nous voyons sur ce graphique que si le passage dans le sang de la sulfamérazine et à un degré moindre des deux autres sulfamides (sulfapyridine et sulfathiazole) est plus rapide que pour la sulfaméthazine, qui n'atteint en effet sa concentration maxima que huit heures après l'absorption, par contre cette concentration se maintient à un taux beaucoup plus haut pendant un temps beaucoup plus long, toutes choses étant égales d'ailleurs. De semblables graphiques furent établis pour les diverses espèces, nous nous contenterons ici d'en donner les conclusions.

Chez les Bovins

Le diagramme de forme un peu différente nous donne cependant des indications semblables.



Graphique n° 2 (43)

C'est la sulfaméthazine qui cette fois passe le plus rapidement dans le sang, elle atteint son maximum à la huitième heure et marque à ce moment un plateau qui se prolonge jusqu'à la douzième heure pour ne s'éliminer par la suite que très lentement. La sulfamérazine et la sulfapyridine de valeur sensiblement égale entre elles s'inscrivent en des courbes parallèles à celles de la sulfaméthazine mais pour des concentrations moindres. Le sulfathiazole reste pratiquement sans effet.

Chez le Mouton

Nous notons des courbes presque semblables à celles des bovins. La sulfapyridine marque cependant une excrétion beaucoup plus rapide.

Chez le Porc

Dès la quatrième heure, la sulfaméthazine donne des conventrations intéressantes qui s'élèvent jusqu'à la huitième heure pour ne décroître que lentement par la suite. Des autres sulfamides, c'est la sulfapyridine qui persiste le mieux.

Chez le Chien

Nous avons affaire à une courbe en cloche très marquée avec un maximum dès la quatrième heure suivie d'une excrétion rapide. Trois sulfamides se montrent ici de valeur sensiblement égale : la sulfanilamide, la sulfamérazine et la sulfaméthazine. Cependant il convient de noter un léger avantage aux deux premiers cités.

Chez le Chat

Dans ce cas, quoique nettement supérieure aux sulfamides courants, la sulfaméthazine cède cependant le pas à la sulfamérazine.

Chez le Lapin

Tous les sulfamides passent très rapidement dans le sang mais tous sont éliminés non moins rapidement. Seule la sulfadiazine marque une légère tendance à persister.

Des expériences analogues furent conduites par d'autres auteurs. Sherdy et Elisabeth K. Tillson (44) expérimentèrent sur des veaux, leurs résultats coïncident avec ceux de Welsh et de ses collaborateurs (41),

Deux séries d'expérience furent conduites dont voici le protocole.

1 — Dans le premier cas ces auteurs injectèrent par voie intraveineuse à six veaux une dose de 70 milligrammes par kilogr.

Les sulfamides employés étant la sulfadiazine, la sulfamérazine et la sulfaméthazine.

Voici quels furent les résultats en milligrammes/100 cc de sang.

	1re heure	8e heure	24e heure
Sulfadiazine	14,6	5,2	1,3
Sulfamérazine	15,3	7,4	2.5
Sulfaméthazine	17	10,9	5,1

2 — Dans le second cas on donna à six veaux une dose « per os » de 140 milligrammes par kilogr.

	1re heure	8e heure	24e heure
Sulfadiazine	0,8	4,2	4,3
Sulfamérazine	1,5	7,5	6,4
Sulfaméthazine	3,4	11,1	9,3

Il est à noter que dans cette seconde série d'expériences les sulfamides furent employés à des doses thérapeutiques On peut voir les remarquables concentrations de la sulfaméthazine et le maintien constant du taux de la sulfamidémie au-dessus du minimum de 5 milligrammes pour 100 cc de sang. Minimum au-dessous duquel il n'existe pas de sulfamidothérapie efficace.

Des dosages furent également pratiqués chez le furet (45) et chez le renard (46). Nous ne les citons ici qu'à titre indicatif, le traitement de ces espèces ne présentant en France qu'un assez faible intérêt. Chez ces deux espèces les résultats les plus intéressants furent obtenus avec la sulfaméthazine.

De ces travaux il ressort que la sulfaméthazine est pour la plupart de nos espèces domestiques le sulfamidé de choix permettant d'obtenir pour une dose quotidienne unique une concentration sanguine efficace se maintenant à un taux plus élevé pendant un temps beaucoup plus long ; gage d'une sulfamidothérapie efficace (47) (48).

De plus ils nous permettront d'établir des doses convenables sur des bases rationnelles (49).

4. - DOSES THÉRAPEUTIQUES

Voici résumées en un tableau les doses que nous préconisons à la lumière des travaux des auteurs américains (50).

Espèces	Dose quotidienne gr/kg		Nombre de prise par jour	Exemple de dose totale quotidienne pour un animal	
	1er jour	Jours suivants		Poids kg	Sulfaméthazine
Cheval	0,20	0,10-0,15	1	500	50-75 gr.
Bovin (44)	0,20	0,10-0,15	1	500	50-75 gr.
Mouton	0,20	0.10-0,15	1	25	3-4 gr,
Porc	0,20	0 10-0,15	1	50	5-7 gr.
Chien	0,20	0,10-0,15	2	10	1,5-2 gr.
Chat	0,15	0,08	1-2	1	0.20 gr,

Ces doses qui peuvent paraître énormes sont cependant les seules propres à donner une sulfamidothérapie efficace, on ne saurait les diminuer sans obtenir des concentrations sanguines insuffisantes conduisant à l'échec et ce qui est plus grave encore à la création de souches de microbes sulfamido-résistants.

Les indications que nous pouvons tirer de ce tableau sont de plusieurs ordres :

Nons avons vu plus haut que pour une dose identique la sulfaméthazine donnait des concentrations sanguines supérieures à celles des autres sulfamides. De ce fait une posologie efficace demandera des doses moindres de sulfaméthazine. Ceci tout au moins en ce qui concerne les animaux de la ferme. De plus nous avons pu noter sa remarquable persistance dans le sang de ces animaux (51) (52) à des taux de concentration efficace. Aussi une prise unique quotidienne sera-t-elle suffisante, ce qui a valu à la sulfamethazine le nom de sulfamide-retard,

Il convient également de noter qu'étant donné le passage relativement lent dans le sang des sulfamides absorbés « per os » il faudra pallier à cet inconvénient en procédant dès le début du traitement à une injection intraveineuse d'une solution du sel alcalin du sulfamide. La quantité à injecter sera facile à déterminer, connaissant le volume du sang du sujet, le titre de la solution à utiliser et la concentration à obtenir (43).

5. - VOIES D'ADMINISTRATION

Les auteurs anglais et américains qui seuls jusqu'à ce jour ont utilisé la sulfaméthazine préconisent diverses voies dont voici les principales.

"Per Os"

Chez tous les animaux Cette voie donne d'excellents résultats. Il convient cependant d'éviter de mélanger la drogue à l'eau de boisson par suite du mauvais goût qu'elle donne (45) (50). Tenant compte de la lenteur du passage dans le sang, ces auteurs associent en général cette voie à la voie intraveineuse.

"Voie Intraveineuse"

Par cette voie on emploie la sulfaméthazine sodée en solution stérile à 20 ou 25 0/0 aux mêmes doses que « per os ». Aucun accident ou incident n'est à craindre.

"Voie Sous-Cutanée"

La même solution que pour la voie intraveineuse est utilisée, cette voie a été expérimentée sur le cheval, sur le porc, sur le chien et sur le chat (50). Elle donna d'excellents résultats et les auteurs n'ont signalé aucun accident local. Nous l'avons nous-même expérimentée sur des bovidés, des chiens et des porcs sans incident.

"Voie Intra-Péritonéale"

Cette voie d'administration fut expérimentée chez le porc (53) et chez le veau, avec la même solution sodée stérile à 25 0/0. Elle ne donna lieu à aucune réaction locale ou générale et s'avéra excellente.

"Voie Intra-Mammaire"

Utilisée dans des cas de mammites aiguës ou chroniques en solution à 25 0/0 elle donna de bons résultats (54).

"Voie Intra-Musculaire"

Elle est citée comme possible, mais par suite de la multiplicité des voies d'administration plus commodes elle n'offre pas d'intérêt pratique.

6. - TOXICITÉ

Ne risque-t-on pas avec une telle posologie, d'observer des phénomènes toxiques ? Il est certain d'une part que les doses ainsi exprimées sont très éloignées des doses toxiques, et d'autre part que les animaux sont très tolérants vis-à-vis de la médication sulfamidée. En fait les accidents graves observés en clinique humaine et dont on tint compte pour éloigner la sulfaméthazine de la pratique sont à rattacher le plus souvent à l'acétylation

du sulfamide et à la cristallisation du dérivé insoluble ainsi formé dans la lumière des tubuli rénaux. Mais parmi nos espèces domestiques, l'acétylation n'est marquée que chez le porc, le veau et le lapin (43). De plus il a été démontré à l'heure actuelle que l'adjonction d'urée au sulfamide évitera en très grande partie ces accidents même dans les espèces les plus sensibles.

Dans leurs travaux les auteurs américains et anglais prennent soin de noter dans chaque observation l'absence totale de signes toxiques,

Certains auteurs se sont tout particulièrement attachés à étudier l'élimination rénale et la toxicité de la sulfaméthazine. Ils en ont conclu qu'aux doses thérapeutiques et même à des doses nettement supérieures : la sulfaméthazine était le moins toxique des composés sulfamidés pour nos espèces domestiques. (55) (56) (33)

Cependant il convient de signaler ici deux réactions de choc grave obtenues par Lindley (57) au cours du traitement d'un bouvillon et d'une vache Dans le premier cas il s'agissait d'une septicémie hémorragique avancée. Le bouvillon de 225 kilos reçut la dose très forte de 100 grammes de sulfamethazine sodée en solution à 25 0/0 par voie intraveineuse. Aussitôt après l'injection, apparition de frissons, puis en deux à trois minutes apparurent des signes d'incoordination suivis d'une chute au sol avec des spasmes, Par la suite les signes s'atténuèrent et l'animal recouvra la santé,

Dans le second cas une vache de 460 kilos qui présentait une collection purulente du sinus frontal et dont la température était de 41°2. Déjà traitée précédemment par d'autres sulfamides elle reçut 125 grammes de sulfaméthazine en solution à 25 0/0 par voie intraveineuse. Elle présenta les symptômes déjà signalés pour le bouvillon. Cette fois on administra une solution calmante de chloral et sulfate de magnésie (100 cc) une amélioration suivit et les signes disparurent.

Schrœder (58) estime que ces phénomènes seraient dus à la baisse du pouvoir tampon des animaux malades à la haute alcalinité des sulfamides, mais non pas aux propriétés propres de la sulfaméthazine.

A noter également que les doses employées étaient de très loin supérieures aux doses préconisées généralement

Il faut signaler aussi les accidents de la ponte survenus au cours d'un traitement du choléra des poules (59). On nota une baisse notable de la production et de profondes modifications du jaune des œufs, ces troubles durèrent jusqu'à trois semaines après l'administration.

Ainsi on peut dire qu'à des doses thérapeutiques normales la sulfaméthazine jouit en médecine vétérinaire d'une parfaite inocuité, les faits exceptionnels relatés plus haut devant être considérés plutôt comme des incidents dont la rareté permet de conclure à l'atoxicité de la substance.

ETUDE CLINIQUE

TRAVAUX PERSONNELS

Observations de Laboratoire

I. — SULFAMIDÉMIE - Méthode de Marshall (60)

1) Les réactifs nécessaires et le matériel sont les suivants :

Acide trichloracétique à 15 0/0 (Conservation illimitée),
Nitrite de sodium, solution à 0,1 0/0 (Conservation 6 jours).
Sulfamate d'ammonium, solution à 0,5 0/0 (Conservation illimitée).
Saponine, solution à 0,05 0/0 (Conservation un mois en flacon jaune lorsque l'on travaille sur le sang total).
Chlorhydrate de naphtyldiéthylpropylène diamine, solution à 0,1 0/0 (Conservation 15 jours en flacon jaune bien bouché).
Acide chlorhydrique concentré officinal.
Acide chlorhydrique 4 N,
Acide chlorhydrique N.
SULFAMÉTHAZINE pour la préparation de la solution étalon à 1 mg pour 100 cc.
Une série de douze tubes à essai bien calibrés.

2) Opérations préliminaires :

a) Préparer une gamme étalon ; prendre onze tubes, le premier servant de témoin, on mesurera dans les dix autres des volumes croissants de la solution étalon de sulfamide ; 0cc5 dans le premier tube, 1 cc dans le second en augmentant ainsi de demi cc en demi cc jusqu'à 5 cc. Dans chaque tube, ajouter 2 cc de la solution d'acide trichloracétique à 15 0/0 puis compléter à 10 cc avec de l'eau distillée.

b) Déterminer à l'aide d'un électrophotomètre le tracé de la courbe donnée par la gamme étalon.

c) Pour doser sur le sérum.

Après centrifugation du sang on prélève 2 cc de sérum que l'on dilue dans 30 cc d'eau distillée et l'on complète à 40 cc avec la solution d'acide trichloracétique à 15 0/0 Agiter fortement. Filtrer ou centrifuger après 5 minutes.

Prélever 20 cc du filtrat ainsi obtenu et les traiter avec 1 cc de ClH 4N. une heure au bain-marie bouillant. Ramener à 20 cc. après refroidissement et effectuer le dosage de la Sulfaméthazine.

3) Dosage.

Diazoter à la température ordinaire, par addition de 1 cc de nitrite de sodium à 0,1 0/0. Agiter. Après 3 minutes, détruire

l'excès de nitrite par 1 cc de sulfamate d'ammonium à 0.5 0/0. Agiter à nouveau ; de l'azote se dégage. Laisser 3 minutes et copuler avec 1 cc de la solution à 0,1 0/0 d'amine. Il se développe une coloration rose violacée qui atteint son maximum d'intensité après 3 minutes et qui reste stable 5 à 8 heures à l'obscurité.

Il suffira alors de passer les colorations ainsi obtenues à l'électrophomètre et de comparer les résultats avec la courbe de la gamme étalon.

Autres Méthodes

Elles ne diffèrent de la méthode de Marshall que par l'agent chimique utilisé pour la copulation du diazoique. Nous nous bornerons à les citer. Méthode de Fuller. Méthode de Werner. Méthode de La Porta et Mossini. Méthode de Paget. (60)

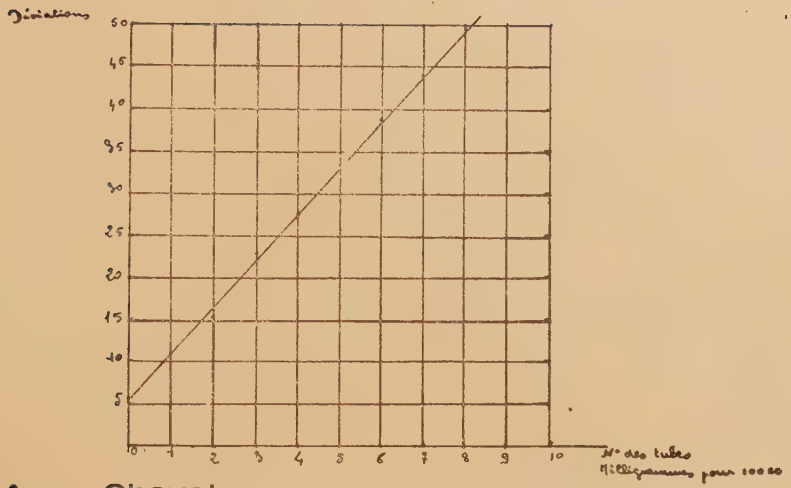
Gamme Etalon

(Résultats obtenus à l'aide de l'électrophotomètre de Bonnet-Maury)

C'est à l'amabilité des maisons pharmaceutiques Mérieux et Roussel que nous devons d'avoir pu mener à bien ces travaux.

Tubes	Sol. sulfamidée	Ac. trichloracétique à 15 %	Eau distillée	Résultats
0	0	2 cc	8 cc	5,9
I	0,5 cc	2 cc	7,5 cc	11,4
II	1 cc	2 cc	7 cc	15,9
III	1,5 cc	2 cc	6,5 cc	23,1
IV	2 cc	2 cc	6 cc	27,4
V	2,5 cc	2 cc	5,5 cc	33,2
VI	3 cc	2 cc	5 cc	38,3
VII	3,5 cc	2 cc	4,5 cc	43,8
VIII	4 cc	2 cc	4 cc	48,7
IX	4,5 cc	2 cc	3,5 cc	53,9
X	5 cc	2 cc	3 cc	58,7

La courbe ainsi obtenue se trouve être une droite, si l'on tient compte des erreurs de mesure qui ont pu intervenir.



A. — Cheval

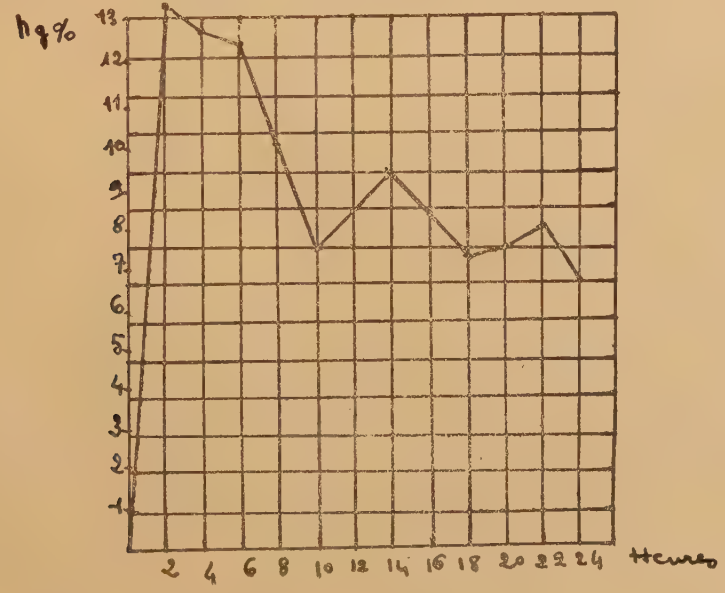
Administration par la voie buccale à l'aide d'une sonde naso-œsophagienne d'une dose de 75 gr, de Sulfaméthazine à un cheval de 515 kg, soit environ 140 mgr./kilogr.

Prises de sang toutes les deux heures.

Résultats :

Heures	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Résultats	76	73	70,6	59	45,5	51.1	55,5	51	43.4	45	47	40,2

Après comparaison avec la courbe étalon nous obtenons une courbe : (compte tenu du tube témoin qui accusait : 5,9.)



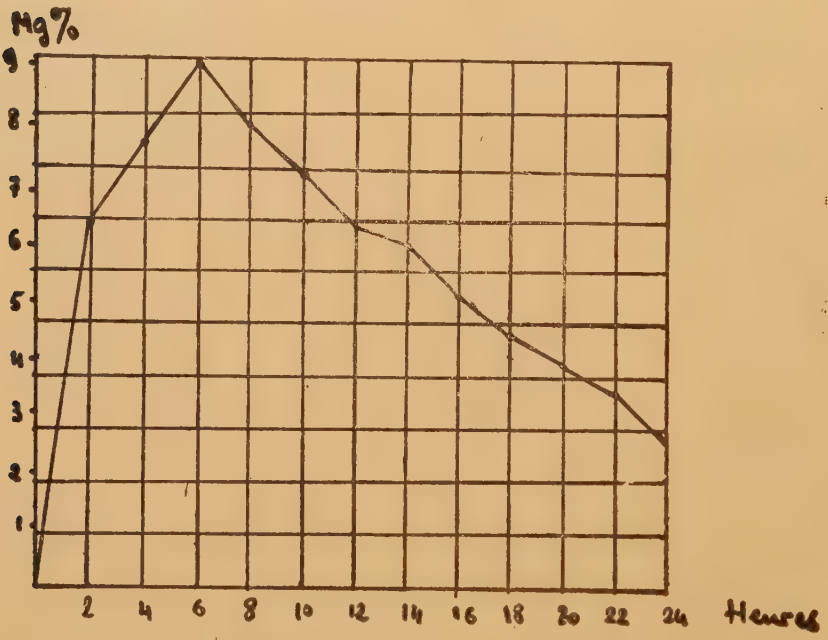
B - Vache

Administration par voie buccale, de force à la bouteille d'une dose de 40 gr. de Sulfaméthazine à une vache de 290 kgs, soit environ 140 mgr./kilog.

Prises de sang toutes les deux heures.

Heures	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Résultats	39,1	47	53	48	43,2	39	37	33	29,1	27,2	24.1	20,2

Après comparaison avec la courbe étalon, nous obtenons, compte tenu du tube témoin qui accusait : 5,9.)



Conclusions

Si pour le cheval nous obtenons des résultats correspondants à ceux des Vétérinaires américains, il convient de noter que l'absorption a été plus rapide puisque nous avons un maximum à la deuxième heure. L'élimination se présente sous une forme sinusoïdale propre aux éliminations par les liquides biologiques.

Pour la vache nous avons obtenu une courbe parallèle à celles des américains mais pour des concentrations moindres, ainsi notre maximum est de 9 mgr/100 cc obtenu à la sixième heure et à

la vingt-quatrième heure nous ne trouvons plus que 2,7 mgr., ce dernier chiffre s'avérant légèrement insuffisant.

Il ne faut cependant pas se hâter de tirer des conclusions car notre travail n'a porté que sur un seul cheval et que sur une seule vache par suite de l'impossibilité de se procurer de la Sulfaméthazine. Il faut donc tenir compte des erreurs de mesure possibles ainsi que des variations propres aux individus en cause, alors que les américains nous proposent des courbes moyennes portant sur un grand nombre d'individus.

Les résultats par nous obtenus n'en sont pas moins encourageants et nous nous proposons lorsque cela sera possible de poursuivre ces recherches sur un plus grand nombre de sujets et dans les différentes espèces.

Observations Cliniques

N° I. — Un cheval de race commune, d'environ 500 kgs, présentant une lymphagite aiguë du postérieur gauche.

Cet animal primitivement traité au soludagénan pendant deux jours ne présentait aucune amélioration.

Symptômes

Abattement, inappétence, appui tripodal. Température 40°1.

Traitement

Le premier jour l'animal reçut en intraveineuse 100 cc de sulfaméthazine sodée en solution à 20 0/0,

Le lendemain une amélioration légère s'était produite. L'animal mangeait et la température était de 39°1.

Le deuxième jour il reçut 110 cc de la même solution, ce qui provoqua le troisième jour une nette amélioration. La température était de 38°7 et l'animal pointait son pied.

Le traitement dut être interrompu à ce moment faute de sulfaméthazine, Par la suite on nota une rechute. Le nouveau traitement entrepris à la pénicilline ne donnant aucun resultat, l'animal fut abattu.

N° II. — Sur une vache garonnaise pesant environ 300 kgs et présentant une forte mammite aiguë du quartier postérieur droit.

Symptômes

La bête au sortir de l'étable presente une démarche ébrieuse et des frissons fébriles. Inappétence totale, la mamelle est forte-

ment congestionnée et douloureuse. Le lait qui s'écoule est semblable à du sérum. Température : 40°9.

Traitement

Une seule injection intraveineuse de 100 cc de sulfaméthazine sodée en solution à 20 0/0.

Une guérison totale et sans rechute fut ainsi obtenue.

N° III. — Sur un porc de 40 kgs environ présentant une pneumonie avec une forte température : 41°5. L'animal était couché sur la paille et refusait toute nourriture.

D'abord traité à la sulfanilamide, (1162 F) sans résultat appréciable on entreprit un traitement à la sulfaméthazine.

Il reçut 8 grammes de sulfaméthazine en suspension dans 40 cc de sérum physiologique par la voie sous-cutanée.

Aucune réaction locale ne fut observée et la guérison survint dans les 48 heures sans autre intervention qu'une friction avec un liniment sinapisé sur la cage thoracique.

N° IV. — Sur une truie de 220 kgs présentant une congestion pulmonaire compliquée d'une infection du post-partum.

Diagnostic posé par deux vétérinaires.

Symptômes

L'animal qui avait mis bas la veille de 15 porcelets, était dans un état de prostration complète, refusant toute nourriture, très essoufflé, on entendait des crépitations sur les deux poumons. Un écoulement purulent était visible au niveau de la vulve. Température : 41°5.

Traitement

Le premier jour : Administration par voie buccale, dans des boulettes de miel, de 40 gr. de sulfaméthazine pure (sous forme de Vertolan).

Douze heures après la truie réclamait de la nourriture et le lendemain la température était de 39°5, l'animal continuait à manger, mais le lait n'était pas revenu.

On administre 30 gr. de sulfaméthazine en suspension dans du lait.

Le troisième jour la température était normale : 38°2 et l'on pouvait conclure à la guérison clinique. La lactation était redevenue normale. Toutefois un léger écoulement persistait à la vulve.

Il n'y eut pas de rechute,

Aucun signe toxique n'est à signaler tant sur la mère que sur les petits.

OBSERVATIONS

DES VÉTÉRINAIRES AMÉRICAINS

1. — Cheval

A la suite de l'usage heureux de différents sulfonamides dans les maladies infectieuses aigues du cheval (61) et (62), telles que les maladies respiratoires du groupe des affections typhoïdes qui sont d'une importance considérable par suite de leur répartition mondiale, l'étiologie de ces affections n'est pas définitivement connue : mais on croit généralement (63) (64) que ces maladies sont dues à des virus filtrables tandis que les symptômes reconnus et probablement la mortalité sont causés par des invasions bactériennes secondaires (streptocoque, staphylocoque, Pasteurella) Rogers (62) eut l'idée de se servir de la sulfaméthazine dans le traitement de ces maladies. Il essaya tout d'abord sur un petit groupe de chevaux. Devant le succès ainsi obtenu, une étude fut entreprise afin de comparer la sulfaméthazine aux traitements habituels.

Pendant la durée de l'expérience on fit des cultures à partir du sang et on détermina les concentrations sanguines des animaux traités. On avait choisi pour ces expériences un groupe de chevaux en très mauvais état.

Quelques succès furent obtenus axeç les traitements habituels et tout particulièrement avec les sulfamides.

Sur un total de 83 chevaux traités à la sulfaméthazine à raison de 0 gramme 15 par kilo et par jour pendant trois jours. Rogers obtint :

78 guérisons qu'il qualifie lui-même d'inespérées tant elles furent totales.

Deux animaux durent subir un second traitement.

Trois moururent.

Au cours de diverses expériences en employant la sulfaméthazine dans les mêmes conditions que précédemment on enraya et l'on obtint la guérison dans plusieurs cas de purpura hémorragique.

Dans des cas de bronchite, sinusite, rhinite. gastro enterite, toutes complications des affections typhoïdes.

La sulfaméthazine fut essayée également dans des cas d'arthrites aigues des nouveaux-nés (se caractérisant par des abcès, des infections purulentes des articulations et même dans un cas par une pyoémie généralisee (65). Tous ces traitements furent couronnés de succès. Les germes qui dans ces cas furent le plus souvent isolés etaient les streptocoques, les staphylocoques, bactérium equinilus et les colibacilles.

II. — Bovins

Traitement du panaris interdigité

Divers traitements sulfamidés avaient été essayés précédemment avec plus ou moins de succès. C'est ainsi que l'on essaya la sulfapyridine (66) (67), la sulfasuxidine (68), le sulfathiazole (69), enfin la sulfamérazine (70) (71). Lorsque les travaux de Welsh et de ses collaborateurs parurent (23), divers auteurs entreprirent le traitement avec la sulfaméthazine.

Thorp et Straley (72) à la dose de 0 gramme 15 par kilo et « Per os » obtinrent de remarquables succès.

Dean C. Lindley (57) entreprit le traitement après avoir isolé comme germe : Actynomycès nécrophorus.

Il administra « Per os » des doses variées de sulfaméthazine. Voici d'ailleurs les résultats resumés en un tableau.

Nombre de cas	Doses - Grammes/100 livres	Guérison pour 1 seul traitement
8	3 - 3.5	6 *
6	3,5 - 4,5	6
4	4,5 - 5,5	4
3	5,5 - 6,5	3
2	6,5 - 7,5	2
2	7,5 - 8,5	2
1	8,5 - 9,5	1
1	9,5 - 10	1

* Les deux sujets qui résistèrent au premier traitement furent soumis à un nouveau traitement à la dose approximative de 8,3 grammes pour 100 livres et l'on obtint la guerison.

Au cours de ce traitement l'auteur n'observa aucun phénomène toxique bien que dans les derniers cas les doses fussent très élevées.

John D. Case (73) traita également 40 cas répartis dans plusieurs troupeaux. Sur ces 40 cas, 36 étaient vieux de plus de 50 jours.

Traitement

Administration par voie intraveineuse de 250 cc de sulfaméthazine en solution stérile à 25 0/0 soit environ 0 gramme 15 par kilo. Aucun traitement local

Après 24 heures : on note une nette amélioration.

Après 48 heures : la marche est redevenue normale.

Après 72 heures ; tous les symptômes ont disparu. On conclut à la guérison clinique.

Deux mois après le traitement il n'y avait pas eu de rechute.

Sur les 40 cas, 4 étaient différents des autres.

Un cas chronique qui céda au premier traitement. mais lentement,

1 cas chronique également qui ne céda qu'à un second traitement.

1 cas fut négatif et l'on dut procéder à l'amputation.

1 cas qui n'était pas typique où 3 traitements à 3 jours d'intervalle ne donnèrent aucun résultat

Sur les animaux traités on constata pendant un ou deux jours une légère baisse de la production lactée sans perte de poids alors qu'avec les sulfamides précédemment cités cette baisse de la production lactée se poursuivait pendant quatre jours au moins et qu'il y avait une légère perte de poids,

Aucun accident toxique ne fut observé.

Il est donc intéressant de noter que l'on obtint une guérison clinique rapide avec la sulfaméthazine sans préjudice pour les animaux. De ce fait le pronostic qui était pour le moins économiquement grave (inappétence, perte de poids, perte de lait, immobilisation des bêtes de travail, refus de saillie des taureaux) se trouve moins sombre.

Affections de l'appareil respiratoire

Les divers auteurs préconisent l'emploi de la sulfamèthazine dans les affections bactériennes de l'appareil respiratoire : Pasteurellose, broncho-pneumonie, grippe, pneumonie, etc... Malheureusement aucune observation n'a été encore transmise concernant ces maladies. Seule la pneumonie du bétail a fait l'objet de communications.

Arthur B. Christian (74) traita 43 cas et obtint 42 guérisons, soit 97,6 0/0 de succès.

Traitement

Sulfaméthazine à la dose de 0 gramme 15 par kilo et par jour. La première dose étant donnée par voie intraveineuse, il obtint dans les heures qui suivirent un net abaissement de la température et une amélioration de la respiration. Les doses suivantes

furent données oralement, la guérison survint dans les quarante-huit heures.

Au cours de ces traitements il détermina régulièrement les concentrations sanguines qui restèrent toujours supérieures au minimum nécessaire soit 5 milligrammes pour 100 cc. Les concentrations efficaces furent atteintes une heure après injection par la voie intraveineuse et six heures après, oralement.

Il ne constata aucun accident toxique.

John D. Case (73) traita 20 cas de pneumonie chez le veau en 12 mois.

Tout d'abord 6 veaux de 45 kilogs dans un troupeau.

Symptômes

Fièvre, abattement, respiration dyspnéique, toux, inappétence. Température 40 à 41°.

Traitement

Sulfathiazole par voie parentérale 0 gramme 15 à 0 gramme 30 par kilo et par jour pendant trois jours

Après une amélioration et un retour à une température normale ces animaux rechutèrent quatre à cinq jours après.

Il institua un traitement à la sulfaméthazine, 0 gramme 30 par kilo, doses divisées à 12 heures d'intervalle pendant trois jours.

24 heures après la première administration il nota une amélioration définitive qui aboutit à une guérison sans rechute.

En second lieu il traita 3 veaux de Guernesey ayant respectivement 4, 6 et 7 semaines et pesant 40, 47 et 50 kilos.

Ils présentaient les mêmes symptômes que précédemment. Température 40 à 41°.

Traitement

Administration par voie intra-péritonéale de :

1. Sulfathiazole sodé à la dose de 8 cgr./kg.
2. Sulfathiazole+Sulfapyridine à la même dose totale.

Cette administration fut suivie d'une amélioration normale journalière. En 3 jours la température redevint normale. Trois jours après il observa la rechute de ces animaux.

Il institua alors le traitement à la sulfaméthazine. Il administra par voie buccale en capsules la dose approximative de 0 gramme 30 par kilo, dose divisée à 8 heures d'intervalle pendant 3 jours. Une guérison sans rechute fut obtenue dans les trois cas.

Aux doses employées aucun accident toxique ne se produisit.

Métrites

John D Case (73) traita 11 cas après le part, avec rétention placentaire, symptôme d'intoxication. inappétence, dépression, déshydratation. La température d'abord normale montait lentement à 39°4. On observait des écoulements bruns, épais, purulents, à odeur très désagréable.

Traitement

Administration par voie intraveineuse de 250 cc d'une solution de sulfaméthazine stérile à 25 0/0 soit environ 0 gramme 15 par kilog.

Après 24 heures, amélioration de l'état général, la température baisse l'appétit revient.

L'expulsion placentaire se produit une semaine après.

L'utérus revient aussitôt en place, la production lactée est normale.

Il obtient dans ces cas 100 °/o de succès

Aucun accident toxique n'est observé.

Mammites

Association pénicilline-sulfaméthazine

Après avoir tenté le traitement des mammites par la sulfanilamide et avoir ainsi obtenu des résultats très inconstants (75) les cliniciens essayèrent la péniciline (76) (77) (78), qui leur donna quelques bons résultats. Très vite cependant ils se rendirent compte que l'association péniciline sulfamide donnait des résultats meilleurs que chacun de ces agents pris séparément (79) (80). C'est ainsi que des résultats excellents furent obtenus avec l'association pénicilline sulfaméthazine.

Slanetz et Allen utilisent (79) une dissolution de 200.000 unités de pénicilline dans 100 cc de sulfaméthazine sodée en solution à 10°/o qu'ils injectent en une seule fois dans la mamelle.

Sur les 8 premières vaches traitées ainsi dont 14 quartiers étaient atteints, toutes furent guéries.

Dans une seconde série où ils utilisaient une dissolution de 25 à 50.000 unités de pénicilline dans 50 cc de sulfaméthazine à 5 ou 10°/o. Il y eut guérison complète dans 40 cas sur 53 traités.

Arthur B. Christian (54) opéra sur un troupeau de 1.200 vaches de race Jerseyaise pure. 200 de ces vaches se trouvaient dans des conditions hygiéniques défectueuses si bien qu'environ 75°/o de l'effectif fut atteint de mammites

Le traitement porta sur un total de 110 vaches présentant 163 quartiers atteints. 7 de ces quartiers présentaient de la mammite aiguë.

Le diagnostic fut posé, physiquement, chimiquement, et microscopiquement.

Le traitement par l'association pénicilline sulfaméthazine fut institué en Octobre 1946

Traitement :

Il utilisa des doses de 50 à 100.000 unites de pénicilline dans 50 cc de sulfaméthazine sodée en solution à 10 ou 25%. Les injections étaient pratiquées toutes les 12 heures immédiatement après la traite. Ce traitement fut poursuivi jusqu'à production d'un lait normal.

Quelques cas furent jugés incurables

Mammites chroniques

Dans un premier groupe qui comprenait 86 vaches avec 119 quartiers infectés : on isola pour 116 Streptococcus agalactiæ, pour 2 des staphylocoques et dans un cas les deux furent mis en évidence. Sur les 119 quartiers atteints 113 soit 94,9 % furent guéris cliniquement et bactériologiquement en 2 à 5 injections. 6 quartiers ne réagirent pas, les mamelles faisant de l'atrophie fibreuse.

Dans un second groupe comprenant 17 vaches avec 35 quartiers atteints on isola : pour 21 cas le streptococcus agalactiæ, pour 2 cas les staphylocoques et dans 5 cas les 2 à la fois. 7 quartiers montraient une infection variée.

Dans ce groupe toutes les mamelles étaient plus ou moins fibreuses.

Sur les 35 quartiers atteints, 25, soit 71,4 0/0 furent guéris cliniquement après 6 à 7 injections.

10 quartiers ne réagirent pas au traitement.

Sur les 138 quartiers rendus à l'état normal 11 se réinfectérent dans les 19 à 229 jours après le traitement. On les retraita et ils redeviennent normaux après 1 à 6 injections.

Mammites aiguës

Un total de 26 cas de mammites aiguës comportant 34 quartiers atteints fut traité. Parmi ces cas 3 vaches seulement perdirent en tout 4 trayons.

Durant la période qu'englobe cette observation 7 vaches avec 9 quartiers atteints furent traitées.

Symptômes

Les mamelles étaient chaudes, enflées et douloureuses. Le lait ressemblait à de l'eau ou à du serum, on notait une inappétence marquée. Le température était de 40°5.

Traitement

Pour 6 vaches 250 cc de sulfaméthazine sodée en solution stérile à 25 0/0 par la voie intraveineuse soit 0 gramme 15 par kilo environ.

Pour la septième vache 150 cc de la même solution soit environ 0 gramme 08 par kilo.

Dans tous les cas on injecta dans les quartiers malades une solution de 100.000 unités de pénicilline dans 50 cc de sulfaméthazine en solution à 25 0/0 et ce jusqu'à production d'un lait normal.

Lorsque la température des animaux n'était pas redevenue normale au bout de 24 heures on donnait de la sulfaméthazine « per os » à la dose de 0 gramme 15 par kilo. Ce fut le cas de deux vaches pour lesquelles il fallut poursuivre le traitement pendant trois jours.

Résultats

4 vaches guérirent au premier traitement.

2 vaches nécessitèrent un traitement de 3 jours pour obtenir une guérison définitive.

La septième vache ne redevint normale qu'au bout de cinq jours mais le lait restait anormal.

Au cours de ces divers traitements l'auteur ne constata aucun signe toxique.

Ainsi étant donné la gravité du pronostic de la mammite tant au point de vue médical qu'au point de vue économique il est intéressant de constater que l'on a pu par ce traitement obtenir des résultats satisfaisants aussi bien dans les mammites chroniques que dans les mammites aiguës. Certaines vaches étant rendues a la production laitière en 24 à 48 heures.

De plus il convient de noter que du fait de la libre diffusion de la sulfaméthazine de la mamelle dans le sang (81) les concentrations efficaces sont atteintes aussitôt après l'injection.

Les risques de complication se trouvent ainsi écartés.

Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire ici la conclusion des travanx de John D. Case (73) qui s'intéressa tout particulièrement à la question.

« De ce qui a été publié il ressort que chez le bétail la sulfaméthazine produit une concentration sanguine assez forte qui persiste pendant une période plus longue que pour les autres sulfamides employes concurremment aux mêmes doses. De ma propre expérience et dans les conditions de la clientèle la sulfaméthazine s'est révélée beaucoup plus efficace que tous les autres sulfamides. Jamais je n'ai observé d'accidents toxiques ».

III. — Porcins

La sulfaméthazine fut également employée dans le traitement de certaines affections du porc. Tous les auteurs s'en montrent satisfaits.

Thorp et Straley (72) obtinrent d'excellents résultats dans l'entérite nécrotique du porc.

La sulfaméthazine était employée aux doses approximatives :
de 0 gramme 20 par kilo le premier jour ;
de 0 gramme 15 par kilo les 2e et 3e jours ;
soit par voie intrapéritoneale, soit dans la nourriture.

Harms et Langer (82) ont également obtenu de très bons résultats dans des cas de pneumonie où ils avaient isolé : hemophilus influenzæ suis,

La sulfaméthazine étant administrée aux mêmes doses que précédemment.

Fox et Burkhart (83) l'utilisèrent dans des cas de septicémie hémorragique (Pasteurellose).

Le diagnostic fut basé sur les signes physiques des vivants, sur les autopsies et l'isolement de pasteurella multocida.

La sulfaméthazine sodée était employée en solution stérile à 25 0/0 a la dose de :
0 gramme 20 par kilo le premier jour,
0 gramme 15 par kilo les deux jours suivants,
administrée une fois par jour par voie sous-cutanée.

Les animaux qui avaient été traités assez tôt survécurent tous, les resultats étaient moins bons pour les autres.

Larsen (53) l'employa également dans des cas de pasteurellose ; sur une période de 9 mois il traita 180 cas. Il obtint 95 0/0 de guérison totale pour les cas traités.

Traitement

Administration par voie intra-péritonéale d'une solution stèrile à 25 0/0 de sulfaméthazine sodés soit la dose approximative de 0 gramme 15 par kilo et par jour.

Résultats

169 cas de guérison au premier traitement.
2 cas nécessitant un second traitement.
9 morts.

Au cours de cette même période il traita également à la sulfaméthazine 119 cas de dysenterie chez le porc.

Traitement

Pour 89 porcs il administra la drogue à raison de 0 gramme 15 par kilo dans la nourriture (5 0/0).

Pour 30 porcs il fit deux injections intra-péritonéales à 48 heures d'intervalle (solution à 25 0/0). Dose approximative : 0 gramme 15 par kilo.

Résultats

Il obtint 118 guérisons, soit 99 0/0 de succès.

Au cours de ces traitements les dosages furent faits, les concentrations efficaces furent obtenues aussi bien par la voie

sous-cutanée que par la voie intra-péritonéale et que par la voie buccale.

Aucun accident toxique n'est à signaler.

Les divers auteurs ayant utilisé la sulfaméthazine chez le porc signalent tous la contre indication du mélange de la drogue à l'eau de boisson par suite de son mauvais goût. Tous sont d'accord pour affirmer la supériorité de la sulfaméthazine chez le porc, mais aussi la nécessité d'un traitement précoce.

IV. — Volailles

A la suite des divers travaux sur la grande activité de la sulfaméthazine contre les pasteurella, des auteurs (84) eurent l'idée de l'expérimenter dans le traitement et la prophylaxie du choléra des volailles. Cette dernière se révéla plus active que les sulfamides précédemment utilisés et aussi moins toxique pour les animaux.

C'est ainsi que Peterson (85) obtint dans les groupes traités un abaissement de la mortalité de l'ordre de 50 à 75 0/0 par rapport aux autres groupes.

La sulfaméthazine était administrée à 0,5 0/0 dans la pâtée et 0,1 0/0 dans l'eau de boisson,

Cependant il convient de noter que si au cours d'un semblable traitement la sulfaméthazine se montrait la plus efficace elle occasionnait des accidents que nous avons relatés plus haut. Phénomènes qui se poursuivaient trois semaines environ (59).

A l'heure actuelle la sulfaméthazine est préconisée également pour la coccidiose des volailles mais du fait des accidents qu'elle provoque et de son prix de revient élevé cette indication ne semble pas devoir être retenue dans ces espèces.

CONCLUSIONS

Nous résumerons tout d'abord les avantages que nous offre la sulfaméthazine en elle-même, puis nous plaçant sur le plan pratique nous verrons quels enseignements nous pouvons tirer au point de vue thérapeutique.

Ainsi que nous avons essayé de le montrer dans la première partie de notre travail, la sulfaméthazine présente a des degrés divers les avantages suivants :

a) Une plus grande solubilité que les autres sulfamides qui permet d'obtenir des solutions beaucoup plus concentrées pour un pH voisin de la neutralité. De ce fait, elle pourra être utilisée par toutes les voies et en particulier par la voie sous-cutanée sans risque d'accident.

b) Sa remarquable persistance dans le sang a des taux de concentration efficace ainsi que son absorption plus grande permettront d'utiliser des doses plus faibles que pour les autres composés sulfamidés et ce qui est plus important encore des doses quotidiennes uniques.

Nous plaçant maintenant sur le plan pratique, voyons quelles conclusions nous pouvons tirer relatives à l'utilisation de la sulfaméthazine en clinique.

Nous avons vu plus haut qu'elle pouvait s'utiliser en soiution stérile par toutes les voies et qu'elle ne nécessitait qu'une dose unique quotidienne. Voyons maintenant quelle doit être cette dose. A la lumière des travaux des divers auteurs, qui tous sont concordants, nous préconisons dans les différentes espèces des doses de 0,20 gramme par kilo le premier jour et de 0,15 gramme par kilo les jours suivants. Ces doses peuvent paraître énormes et en fait elles sont très supérieures aux doses habituellement utilisées, d'où il résultera un prix de revient plus élevé. Mais si le praticien doit se souvenir qu'il poursuit un but économique et soigne un capital bien plus qu'un malade, il ne doit pas non plus négliger le fait que dans bien des cas une seule intervention avec la sulfaméthazine suffira et que dans le cas contraire une dose unique quotidienne suffira. De plus c'est à cette seule condition qu'il pourra espérer obtenir des succès par la sulfamidothérapie en général et par la sulfaméthazine en particulier.

VU : *Le Professeur de l'Ecole,*
Vétérinaire rapporteur :
GODFRAIN.

VU : *Le Directeur de l'Ecole*
Vétérinaire :
P. PONS

VU : *Le Président de la Thèse :*
GADRAT.

VU : *Le Doyen :*
LEFEBVRE.

N° 1163

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 19 Novembre 1949.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

(1) Pierre et Godfrain. A propos de la sulfamidothérapie, Sept.-Oct. 1944. *Revue de Méd. Vét. Toulouse et Lyon.*

(2) Jensen et Smith *Zeitsch für Immunität forsch* 1942, p. 263.

(3) Tréfouel, Nitti et Bove, *Comptes Rendus Soc. Biol.* 1935, p. 756, 758.

(4) Roblin, Williams, Winnek et English : *J. Americ. Chem. Soc.* 1940, p. 62.

(5) Feinstone, William, Wolft, Huntington et Crossley. *Bull. Johns Hopkins Hosp*, 1940, p. 67.

(6) Domagk, *Deut. Med. Woch.* 1935, p. 250-253,

(7) Galy. Thèse de Doctorat en Médecine, Paris. Juillet 1945. p. 12;

(8) Sisley et Porcher. *C. R Acad. des Sciences.* 1911, p. 1062.

(9) Sisley, Porcher et Panisset. *C. R. Acad. des Sciences.* 1911, p. 1794

(10) Cambar. Les composés sulfamidés *Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux.* 1941. Fascicule II, p. 63.

(11) Mayer. *Bull. Acad. Méd.* 1937, pp. 727-735.

(12) Shaffer. *Science 1939.* pp. 547-550.

(13) Jeanneney et Castanet. *Gazette Hebd des Soc. Méd. de Bordeaux* 1939, pp. 51-56.

(14) Lévaditi *Monographie de l'Institut Fournier*, 1937.

(15) Colebrook, Buttle et O'Méara. *The Lancet.* 1936, p. 1223.

(16) Long et Bliss. *South. Méd. Journ.* 1937. p. 479.

(17) Netter. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1938, pp. 37-40 et 84-86.

(18) Cohn, *Amér Journ. Suph Coon et Wen Dis.* 1938, pp. 1-8.

(19) Meyefer et Poston. *Journ. Bact.* 1939. pp. 269-276.

(20) Woods. *Brit. Journ. of Exp. Path.* 1940, p. 74.

(21) Fleming. *Proc Roy. Soc. Med.* 1940. pp. 127-136.

(22) Bonet. Maury et Pérault. La Pénicilline et ses applications thérapeutiques *In Lévaditi* (Masson 1945 p. 51.

(23) Welsh, Schrœder, Délia F. Vroman, Lester Reddin, Burkhart, Langer. *Rapport au 50e Congrès de l'Association Sanitaire du bétail des U. S. A.*

(24) Stableforth. Les Sulfamides en Vétérinaire. *Veterinary Record* 1945. 57, p. 3.

(25) Morch. Sulfamétazine *Archiv for Pharmaci of Chemi*, n° 14. Nov. 1947. p. 481 et suivantes.

(26) Caldwels, Kornfeld. Donett. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, p. 2189.

(27) Jensen et Falkenberg. *Dansk Tids. Farm.* 1942, 16 p. 149.

(28) Rose, Martin. Bevan. *J. Pharmacol.* 1943, 77, p. 127.

(29) Robbin, Wimeck, Jackson et English. *J. Am. Soc.* 64, 1942 p. 567.

(30) Medical Rescarch Council War Memo n° 10 1943 « The Medical use of sulfonamides ». H. M. Stationnery office. London.

(31) Abaza. *Acquisitions médicales récentes dans les pays alliés* 1946 p. 269

(32) Francis. *Bact. Chem. in Vét Méd.* Vét. Rec. 1947, p. 131.

(33) Francis, Peters, Davies. Studies on Strept. agalactiæ infection

ibid in press. 1947.

(34) Schmidt, Sesler, Hugues. The Chemotherapique activities of Sulfamethazine and Su famerazine *J. Pharmacol.* 81, 1944. pp 43-57.

(35) Schweinburg and Yetwin. Sulfaméthazine : In vitro action on enteric pathogens as compared with Sulfadiazine and Sulfamerazine *J. Bacterial* nº 49, 1945, pp. 193-197.

(36) Macartney, Smith, Steward, Ramsay and Goldman. *The Lancet, 1 ;* 1942, p. 639.

(37) Welch, Mattis Latven, Benson and Shiels 1943, *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 77 p. 357.

(38) Mc Dermott, Gilligan, Wheeler and Pihmner. 1944, *N. Y. State. J. Med.* 44, p. 394.

(39) Longhlin, Richard, Flanagan and Spitz, 1943. *J. Lab. and Clin. J. Med.* 28, p. 1455.

(40) Thorp. The never sulfamides. *J. A. V. M. A.* 1945, nº 106, p. 75.

(41) Welsh, Schroeder, Vroman, Lester Reddin, Burkhart, Langer : The fate of 1/2 gr, 1 b. body weight of seven sulfonamides in seven animal species ». Déc. 1946, p. 213-234.

(42) Poul. Sulfamides et Sulfamidémie. *Thèse de Doctorat Vétérinaire*, 1947, Toulouse.

(43) Godfrain. Réflexions sur la posologie des sulfamides en Vétérinaire. *Rev. Méd. Vét Toulouse, Lyon.* Juin 1947.

(44) Scherdey and Elizabeth K. Tillson. Concentrations de la Sulfadiazine, Sulfamérazine et Sulfaméthazine dans le sang du bétail. *Vet. Med.* Juillet 1947.

(45) Langer, Poppensiek, Schroader, Burkhart, Mark Welsh. *Vet Med.* Janvier 1948. Sulfonamide blood concentrations in Mink, p. 26.

(46) Mark Welsh, Langer, Burkhart. Schroeder, Poppensiek. Sulfonamide blood concentrations in Foxse. *Vet. Med.* Déc. 1948, p. 522

(47) Marshall. *Bacterial Chemotherapy Phys Rev.* 19 avril 1939, p. 240.

(48) Marshall. The signifience of drug concentration in the blood as applied to chemotherapy. Presented at Section of Microbiology. *N. Y. Acad. Med.* Mars 1948.

(49) Marshall. Experimental basis of chemotherapy in the traetement of bacterial infections. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 16 Déc. 1940, p. 723.

(50) Mark Welsh, Schroeder, Langer, Burkhart ;
— Sulfamethazine blood concentrations in Horses. *J. A. V. M. A.* 1948.
— Sulfamethazine blood concentrations in Sheep. *Vet Med.* Nov. 1948, p 470.
— Sulfamethazine blood concentrations in Swine. *Vet. Med.* Fév. 1948. p. 80.
— Sulfaméthazine blood concentrations in Dogs and Cats. *J. A. V. M. A.* Dec. 1948, p. 576.

(51) Francis. Bacterial chemotherapy in Vet. Med. *Vet. Rec.* 59, Mars 1947, p. 131.

(52) Francis. Some observations on the pharmacologie of the sulfonamides in the domestic animals. *Vet. Jour.* 103. Juin 1947, p. 193.

(53) Larsen, Sulfamethazine in the Trætement of Pasteurellosis and dyssentry in Swine. *Vet. Med.* Juin 1948, p. 231.

(54) Arthur B. Christian Sulfamethazine. Acute and Chronic Mas-

titi. *J. A. V. M. A*, Septembre 1948. pp. 258 262.
(55) Schmidt, Hughes and Badger. La toxicité de la sulfamérazine et de la sulfaméthazine. *J. Pharmacol and Exper. Therap.* 1944, 81, p. 17.
(56) Beyer, Peters, Patch and Russo. The renal élimination of sulfamerazine and sulfamethazine by the dog. *J. Pharmacol. and Exp. Therap. 82* 1944, p. 239.
(57) Dean C. Lindley. La Sulfaméthazine sodée dans le traitement de l'infection du pied dûe à Actinomycès necrophorus chez le bœuf. *J. A. V. M. A.* Nov. 1948, p. 467.
(58) Schrœder. *Personal cammunication* (57).
(59) Bankowski. Communication. *J. A. V. M. A.* Oct. 1948.
(60) Fiessinger. Diagnostics Biologiques. Dosages des sulfamides.
(61) Francis. J. Bacterial. Areview of the respiratory diseases of the Horses. *J. Roy. Army Vet. Corps* (14). Nov. 1942 : 5.
(62) Rogers. The trætement of equine influenza. *Vet. Med.* 42 Oct. 1947, p. 183.
(63) Editorial respiratory diseases. *Vet. Med.* Déc. 1942, p. 531.
(64) M'Faydayan Sir John. Equine contagious pneumonia *J. Comp. Path. and Therap.* (51) Juin 1938, p. 108.
(65) Udall. The practice of Veterinary Medecine (publié par l'auteur) Ithaca. N. Y. pp. 434, 448, 484, 488.
(66) Froman. Single injection Specific traetement for Foot in cattle. *J. A. V. M. A.* (109), 1946, pp. 126-128.
(67) Kingman and Stausbury : Traetement of necrophorus infections of Cattle with Sulfapyridine. *North am Vet.* (25) Nov. 1944, pp. 671-674.
(68) Newton. Traetement of interdigital phlegmon (Foul claw) with Sulfasuxidine and Sulfathalidine. *J. A. V. M. A.* (108) 1946, p 82.
(69) Forman, Burch, Dee, Kelley. Mouw, Teigland and Yarborough ; Use of sodium sulfonamides as single injection specific traelement in Foot Rot. *J. A. V. M. A.* 1947, pp. 208-211.
(70) Mc Auliff and Phillipps : Use of Sulfamerazine in foot infections in cattle. *Vet Med.* (42) 1947, pp. 374-376.
(71) Candlin, Francis T. The use of sodium Sulfamerazine in Foot Rot, (Infections pododermatis, Interdigital phlegmon) in cattler *J A. V. M. A* (111). 1947, pp. 278-280.
(72) Thorp and Straley The Use of Sulfamethazine in the control of certain infections disaeses of Livestock. Proc. 50 th. Ann. Meeting U, S ; L S. A Déc. 1946, pp. 235-243.
(73) John D. Case. Usage de la Sulfaméthazine dans le traitement du Panari interdigité, Métrites et Pneumonie du veau. *J. A. V. M. A.* Octobre 1948, p. 348.
(74) Arthur B. Christian. Control of Pneumonia in cattle with Sulfaméthazine. *Vet. Med.* Déc. 1948, p. 518.
(75) Kakavas, Palmer, Hay and Biddle. Homogenized Sulfanilamide in oil intramammary, injections in bovins Mastitis. *Am. J. Vet. Res.* (3), 1942, pp 274 284.
(76) Bryan. Horwoods and Huffman. A preliminary report on Penicillin in the traetement of chronic streptococcie mastitis. *Vet. Med.* (40), 1945, pp. 87-89.
(77) Slanetz and Allen. Traetement of bovine mastitis with Penicillin. *J. A. V. M. A.* (107), 1945, pp, 18-20.
(78) Bryan, Cunkelman and Young. The traetement of acute infection bovine mastitis with Penicillin. *Vet. Med.* (41), 1946, p. 94-98.

(79) Slanetz and Allen. Penicillin therapy in streptococcal mastitis. *J. A. V. M. A.* (111) 1947, pp 125-127.

(80) Johnson and Robers. Combination of sulfonamide compounds and penicillin for the traetement of mastitis by infusion. A preliminary report. *Cornell Vet.* 1947, pp 144-155.

(81) Langer, Burkhart, Schrœder and Mark Welsh· Sulfaméthazin blood and milk concentrations in Dairy cows. *J. Dairy Sci.* (31), 1948, pp. 103-109

(82) Harms and Langer. Control of pneumonia in Swine with Sulfamethazin, *J. A. V. M. A.* Sept. 1947, p. 205.

(83) Fox and Burkhart. Hemorrhagic scepticemia in Swine controlled with sodium Sulfamethazin. *Vet Med.* Oct. 1947, p. 377

(84) Kiser, Green, Prier and Bottroff. Traetement of experimental and naturaly occuring Fowl Cholera with Sulfamethazin. *Poult Sci.* (26). 1947, p. 546.

(85) Peterson Sulfonamides in Fowl Cholera. *J. A. V. M. A.* Sept. 1948, p. 263.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 1

I. — Les Sulfamides

Définition 3

Historique 4

Mode d'Action 5

II. — Les Sulfapyramidines. La Sulfaméthazine

Etude chimique 7

Etude pharmacologique 10

Propriétés thérapeutiques 11

Doses thérapeutiques 16

Voies d'administration 16

Toxicité 17

III. — Etude clinique

Travaux personnels 19

Travaux des Vétérinaires américains 25

IV. — Conclusion 34

V. — Bibliographie 37